

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені В. Н. КАРАЗІНА

**СИПКО ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА**

УДК 575.224:576.316:612.112.94:615.849:616.006

**ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ ЕФЕКТІВ  
У ЛІМФОЦИТАХ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ЗА УМОВ ДИСТАНЦІЙНОЇ  
ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РІЗНИХ ОБСЯГАХ  
ТА РЕЖИМАХ ОПРОМІНЕННЯ**

03.00.15 – генетика

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

**Харків – 2021**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

**Науковий керівник:** доктор біологічних наук, старший дослідник  
**Мазник Наталія Олександрівна,**  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»,  
завідувач лабораторії радіаційної цитогенетики.

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук, професор  
**Багацька Наталія Василівна**  
Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України»,  
завідувач лабораторії медичної генетики;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
**Шеметун Олена Володимирівна,**  
Інститут експериментальної радіології,  
Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»,  
завідувач лабораторії цитогенетики відділу медичної генетики.

Захист відбудеться 13 травня 2021 р. о 12:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 64.051.32 у Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 3-18.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Ольга УТЄВСЬКА

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Використання іонізуючого випромінювання у різноманітних сферах життя людини є невід'ємною частиною сьогодення. Медицина є одним з прикладів успішного застосування радіації. Так, ефективність променевого лікування у протипухлинній терапії онкологічних захворювань обумовила його широке використання. Однак разом з цим збільшується чисельність випадків впливу опромінення на організм людини, зокрема на хромосомний апарат. Тож однією з головних задач генетики є необхідність вивчення питання щодо пошкодження геному соматичних клітин, обумовлене дією іонізуючого опромінення. При цьому одним із непростих випадків для досліджень є часткове опромінення. Водночас дослідження у експериментах *in vitro* не дозволяють в повній мірі відтворити всі нюанси процесів, що відбуваються з плином часу за дії іонізуючого випромінювання. Тож терапевтичне опромінення як найкраще підходить в якості моделі для вивчення генетичних ефектів локального фракціонованого опромінення в умовах *in vivo*, в тому числі і в динаміці. Висока радіочутливість і специфічність утворення хромосомних аберацій обумовлює ефективне використання хромосомного аналізу.

Відомо, що із клітинами пухлини пошкоджуючого впливу радіації водночас зазнають і клітини здорових тканин, які безпосередньо знаходяться в зоні опромінення (Chen H. H. W., 2017; Каприн А. Д., 2019). Це може спричиняти променеві реакції різного ступеню важкості і, як наслідок, на фоні незапланованих перерв у лікуванні погіршувати ефективність променевої терапії (The Royal College of Radiologists, 2019). Проте ще неможливо повністю запобігти ускладненням, які часто супроводжують терапевтичне опромінення та впливають на загальну результативність променевої терапії (Gonzalez Ferreira J. A., 2015). Також існують підстави вважати, що іонізуюче опромінення може бути причиною вторинного канцерогенезу. При динамічному розвитку радіотерапії існує прагнення до мінімізації генотоксичного впливу радіації на непухлинні клітини організму (Chen H. H. W., 2017; Іванкова В. С., 2018). Променева терапія з використанням джерел опромінення з високою лінійною передачею енергії лише набуває активного застосування та вивчення. При цьому опромінення з низькою лінійною передачею енергії, таких як гамма-терапія  $^{60}\text{Co}$  та мегавольтна терапія на лінійному прискорювачі, нині широко застосовується у лікуванні. Проте багато генетичних аспектів, що стосуються впливу та наслідків даних видів променевої терапії, потребують більш детального дослідження. Незважаючи на необхідність подібних досліджень, робіт з вивчення динаміки цитогенетичних ефектів за дії різних джерел опромінення з урахуванням локалізації онкопатології зустрічається небагато. Слід також відзначити, що дослідження прямих біологічних ефектів опромінення є вкрай важливими і слугуватимуть основою для подальшого вивчення віддалених та непрямих наслідків іонізуючого випромінювання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі генетики і цитології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на базі лабораторії радіаційної цитогенетики ДУ «ІМРО НАМН України» в рамках планової прикладної науково-дослідної роботи шифр НАМН.01.13 «Порівняльний аналіз динаміки цитогенетичних ефектів у онкологічних хворих під час променевої гамма-терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та

мегавольтної фотонної терапії на лінійному прискорювачі» (2013–2015 рр., № державної реєстрації 0113U000049), а також є фрагментом фундаментальної науково-дослідної роботи шифр НАМН.01.16 «Визначення особливостей реалізації цитогенетичних ефектів променевої терапії у пацієнтів з різними обсягами та режимами опромінення» (2016–2018 рр., № державної реєстрації 0116U001003). Здобувач була співвиконавцем науково-дослідної роботи шифр НАМН.01.13 та відповідальним виконавцем науково-дослідної роботи шифр НАМН.01.16.

**Мета дослідження.** Визначити закономірності формування цитогенетичних ефектів у онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин в залежності від режимів дистанційного опромінення з низькою лінійною передачею енергії для вдосконалення біологічного супроводу променевої терапії.

**Завдання дослідження.**

1. Визначити цитогенетичні ефекти на етапах променевої  $\gamma$ -терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ у онкогінекологічних хворих та хворих на рак легені.

2. Визначити цитогенетичні ефекти на етапах променевої мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C у онкогінекологічних хворих, хворих на рак легені і пацієнтів з пухлинами голови та ший.

3. Проаналізувати перебіг цитогенетичних показників у лімфоцитах онкологічних хворих при променевій терапії в залежності від локалізації пухлин.

4. Оцінити вклад різних типів аберацій хромосом у формування цитогенетичних ефектів в залежності від джерела опромінення та локалізації пухлин.

5. Визначити особливості формування цитогенетичних ефектів у лімфоцитах онкологічних хворих на початковому етапі променевої терапії у порівнянні з тестовим  $\gamma$ -опроміненням  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та мегавольтним опроміненням на лінійному прискорювачі Clinac 600C в умовах *ex vivo*.

**Об'єкт дослідження:** ураження хромосомного апарату лімфоцитів периферичної крові онкологічних пацієнтів з різними локалізаціями пухлин при різних режимах дистанційного опромінення.

**Предмет дослідження:** цитогенетичні показники в клітинах культури лімфоцитів периферичної крові онкологічних хворих до та під час променевої терапії за дії  $\gamma$ -випромінення  $^{60}\text{Co}$  та мегавольтного випромінення на лінійному прискорювачі в умовах *in vivo* та *ex vivo*.

**Методи дослідження:** методика короткострокового культивування лімфоцитів периферичної крові людини, класичний цитогенетичний аналіз для визначення аберацій хромосомного типу, аберацій хроматидного типу та геномних порушень, аналіз електронних зображень метафазних клітин, статистичні методи для аналізу даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше у рамках одного дослідження було виявлено особливості формування цитогенетичних ефектів у онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин впродовж дистанційної променевої  $\gamma$ -терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C. Вперше було проведено порівняння цитогенетичних показників у онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин при опроміненні *in vivo* та *ex vivo* при  $\gamma$ -опроміненні  $^{60}\text{Co}$  та мегавольтному опроміненні. Оцінено доцільність цитогенетичного тесту в умовах *in vivo* на початковому етапі променевої терапії при різних обсягах опроміненої фракції тіла та в умовах *ex vivo* із симуляцією локальності опромінення для детекції факту

опромінення та його локальності. Вперше у рамках одного дослідження надано порівняльну оцінку змін аберацій хромосомного та хроматидного типів впродовж дистанційної променевої терапії у хворих з різними локалізаціями пухлин. Дослідження має теоретичне значення для уявлення про перебіг та реалізацію цитогенетичних ефектів у онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин при опроміненні від різних джерел.

**Практичне значення отриманих результатів.** Було визначено особливості формування цитогенетичних ефектів у лімфоцитах онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин на етапах променевої  $\gamma$ -терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C і в умовах *ex vivo* при  $\gamma$ -опроміненні  $^{60}\text{Co}$  та мегавольтному опроміненні, що вдосконалило біологічний супровід променевої терапії.

На підставі отриманих даних було проведено співставлення цитогенетичних показників у онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин при опроміненні *in vivo* та *ex vivo*. За результатами дослідження було розроблено корисну модель визначення надмірного опромінення у онкологічних хворих під час фракціонованої променевої терапії (патент на корисну модель № 107824 від 24.06.2016 р.), яка дозволить вчасно фіксувати факти переопромінення та дасть можливість скорегувати подальше радіотерапевтичне лікування хворих з онкопатологією.

Впровадження результатів дисертаційної роботи оформлено у вигляді патенту (UA 107824) та видано інформаційний лист (№ 140-2017) про нововведення у системі МОЗ України. Результати дослідження включено до курсу радіаційної медицини на кафедрі радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету (підтверджено Актом впровадження від 20.02.2020 р.).

Результати дослідження є важливим підґрунтям для цитогенетичного моніторингу пацієнтів з онкопатологією під час променевого лікування.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 7 статей, з яких 5 статей – у фахових виданнях України (в тому числі 1 стаття – у періодичному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 2 статті – в інших наукових виданнях України; 22 тези доповідей, 1 нововведення, 1 інформаційний лист, отримано 1 патент на корисну модель.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем спільно з науковим керівником дисертації сформульовано тему та мету роботи, розроблено завдання дослідження та структуру дисертації. Здобувачем проведено аналіз джерел наукової літератури за темою дисертації. Автор безпосередньо приймав участь у розробці методичних підходів до виконання завдань дисертаційної праці, координував та здійснював забір матеріалу для цитогенетичних досліджень. Здобувачем виконану переважну більшість процесів з культивування лімфоцитів периферичної крові онкологічних хворих впродовж променевої терапії, процесінгу та забарвлення метафазних препаратів. Автором особисто проведено цитогенетичний аналіз із визначенням частоти аберацій хромосом та геномних порушень у культурах лімфоцитів крові хворих. Здобувачем самостійно виконано статистичний аналіз отриманих результатів, проведено узагальнення отриманих даних, написано всі розділи дисертаційної роботи, підготовлено матеріали для публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження було представлено на вітчизняних та міжнародних наукових конференціях:

- IRPA Regional Congress for Central and Eastern Europe (Brasov, Romania, 2007);
- 4<sup>th</sup> European IRPA Congress (Geneva, Switzerland, 2014);
- 11<sup>th</sup> International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA 11) (Rhodes, Greece, 2014);
- 2<sup>nd</sup> International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research (RAD 2014) (Nis, Serbia, 2014);
- Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки *«Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики: матеріали»* (Харків, Україна, 2014);
- 3<sup>rd</sup> International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2015) (Budva, Montenegro, 2015);
- VI з'їзд радіобіологічного товариства України (Київ, Україна, 2015);
- Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки *«Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи»* (Харків, Україна, 2015);
- 42<sup>nd</sup> Conference of the European Radiation Research Society (ERR 2016) (Amsterdam, the Netherlands, 2016);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю *«Ефекти радіації та інших ксенобіотиків на репродуктивну систему і організм»* (Долина, Україна, 2016);
- XVI Конгрес Світової Федерації Товариств (Берлін, Німеччина – Київ, Україна, 2016);
- Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки *«Медична наука та клінічна практика – 2016»* (Харків, Україна, 2016);
- 5<sup>th</sup> International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2017) (Budva, Montenegro, 2017);
- Global Conference on Radiation Topics (ConRad 2017) (Munich, Germany, 2017);
- Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки *«Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє»* (Харків, Україна, 2017);
- EPR-BioDose International Conferences (Munich, Germany, 2018);
- 6-й Національний конгрес з міжнародною участю *«Радіологія в Україні»* (Київ, Україна, 2018);
- Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України (Київ, Україна, 2018);
- 7<sup>th</sup> International Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD 2019) (Herceg Novi, Montenegro, 2019);
- Науково-практична конференція Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) за участі міжнародних фахівців *«Актуальні питання радіаційної онкології в Україні»* (Полтава, Україна, 2019);
- VII з'їзд радіобіологічного товариства України (Київ, Україна, 2019).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 180 сторінках, ілюстрована 21 таблицею та 12 рисунками. Дисертація містить вступ, розділ з огляду наукової літератури, розділ опису матеріалів і методів дослідження, 7 розділів з результатами досліджень, розділ аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, який містить 118 найменувань, 2 додатки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Матеріали та методи дослідження

**Характеристика обстежених пацієнтів.** Відбір біологічного матеріалу для цитогенетичного тесту проводили у клініці ДУ «ІМРО НАМН України». До дослідження було включено пацієнтів подібних за віком та умовами проведення променевого лікування. Головним критерієм відбору була відсутність у пацієнтів попереднього протипухлинного променевого лікування. Представлено дані 232 досліджень у 65 хворих на різних етапах променевого лікування віком від 43 до 84 років – 35 онкогінекологічних пацієток (РТМ), 16 хворих на рак легені (РЛ), 14 пацієнтів з пухлинами голови та шиї (РГШ). Дистанційну променеву терапію методом класичного фракціонування проводили 27 хворим на гамма-терапевтичному апараті РОКУС-АМ (середня енергія випромінювання 1,25 МеВ, потужність поглинутої дози від 0,47 до 0,63 Гр / хв) або 38 пацієнтам на лінійному прискорювачі електронів Clinac 600C (енергія фотонного випромінювання 6 МеВ, потужність поглинутої дози 2,5 Гр / хв). Для всіх обстежених онкологічних хворих разова осередкова доза складала (РОД) 1,8 – 2 Гр, сумарна осередкова доза дорівнювала (СОД) 40 – 44 Гр.

**Донори крові для експерименту *ex vivo*.** Хромосомний аналіз здійснювали під біоетичним контролем з дотриманням всіх правил та норм, які регламентують порядок одержання і використання людського біоматеріалу в біологічних експериментах.

Експеримент проведено на 79 точках дослідження із застосуванням лімфоцитів периферичної крові 30 онкологічних хворих (15 чоловіків та 15 жінок), серед яких було 13 онкогінекологічних хворих, 9 хворих на рак легені та 8 хворих з пухлинами голови та шиї. Вік хворих, залучених до експерименту, коливався в межах 53 – 79 років. Зразки крові було опромінено на апараті РОКУС-АМ для 12 донорів та на лінійному прискорювачі Clinac 600C – для 18 донорів.

**Методика проведення опромінення *ex vivo*.** Забір зразків периферичної крові у хворих здійснювали перед початком променевого лікування. Опромінення *ex vivo* проводили в дозі 2 Гр із використанням джерела  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та на лінійному прискорювачі електронів Clinac 600C. Умови гамма-опромінення були наступні: відстань між зразками з кров'ю та джерелом 75 см, потужність поглинутої дози коливалась від 0,47 до 0,63 Гр / хв, енергія випромінювання 1,25 МеВ. При мегавольтному опроміненні дистанція від зразків до джерела дорівнювала 100 см, потужність поглинутої дози становила 2,5 Гр / хв при енергії фотонного випромінювання 6 МеВ. При обох типах опромінення поле опромінення та товщина слою крові були однаковими, відповідно, 12 см x 12 см і 0,5 см.

**Методика проведення цитогенетичного дослідження.** Дослідження було здійснено у лабораторії радіаційної цитогенетики ДУ «ІМРО НАМН України», що

атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність» відповідно до Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі.

У хворих проводили забір венозної крові на декількох етапах променевого лікування: до отримання першого сеансу променевої терапії, через 24 год після проведення першого сеансу / першої фракції, в середині курсу (СОД 20 – 22 Гр) та наприкінці опромінення (СОД 40 – 44 Гр). Паралельно у частини обстежених пацієнтів додатково проводили забір біоматеріалу для проведення експерименту *ex vivo*.

Культивування лімфоцитів периферичної крові здійснювали впродовж 50 – 55 год. Цільну гепаринізовану кров вносили до культуральної суміші на основі середовища Ігла та RPMI 1640 у співвідношенні 1 : 1, що містила 20 % сироватки великої рогатої худоби. 2 % бромдезоксіуридину та 2 % фітогемагглютиніну. Зупинку клітинного поділу проводили додаванням за 4 години до фіксації розчину колхіцину або колцеміду. Розчин хлориду калію (KCl) використовували для гіпотонічної обробки. Фіксацію метафазних клітин здійснювали сумішшю метанолу та крижаної оцтової кислоти. Фарбування цитогенетичних препаратів проводили технікою Гімза- або флуоресцентного-плюс-Гімза (FPG) забарвлення для контролю номеру мітозу.

Дослідження *ex vivo* проводили на трьох експериментальних точках. В першому варіанті до культуральної суміші додавали 0,5 мл цільної крові донорів, опроміненої в дозі 2 Гр. В іншому випадку для симуляції локального опромінення додавали 0,45 мл цільної неопроміненої крові та 0,05 мл крові, опроміненої в дозі 2 Гр. Третю експериментальну точку складали культури з додаванням 0,5 мл цільної неопроміненої крові тих самих донорів.

Для вивчення структурних аберацій хромосом та геномних порушень у онкологічних хворих на різних етапах променевого лікування було проаналізовано 40177 клітин, зокрема 11087 клітин – на початковому етапі після отримання хворими першого сеансу. Також було проаналізовано 15973 клітини у експерименті *ex vivo* з опромінення крові та подальшої симуляції часткового опромінення.

Аналізуючи кодовані метафазні препарати при світловій мікроскопії та при дослідженні електронних зображень враховували весь спектр геномних порушень та аберацій хромосом в аберантних клітинах за використаними методами забарвлення, номер мітозу (для FPG-забарвлених препаратів) визначався за характером забарвлення хромосом у клітині.

**Методи статистичного аналізу результатів дослідження.** Для аналізу даних використовували загальнозживані для радіаційної цитогенетики статистичні методи [ІАЕА, 2011], що включало визначення середньої частоти ( $\bar{Y}$ ) аберантних клітин, суми аберацій хромосом та їх окремих видів, гіперплоїдів у перерахунку на 100 проаналізованих нормоплоїдних клітин, для поліплоїдів та ендореплікацій середні рівні розраховували на 100 всіх проаналізованих клітин. Стандартні похибки середніх рівнів цитогенетичних показників ( $SE$ ) обчислювали, зважаючи на дисперсію розподілів аберацій по клітинах в вибірках метафазних клітин ( $\sigma^2$ ). Статистичну значущість різниці між середніми рівнями цитогенетичних показників визначали за допомогою  $t$ -критерію Стюдента [Атраментова, 2008]. Оцінку рандомізованості розподілу частот цитогенетичних перебудов та відповідності розподілу аберацій хромосом по клітинах статистиці Пуассона проводили за відношенням дисперсії до середнього ( $\sigma^2/\bar{Y}$ ) та  $u$ -тестом Папворта [Higuera, 2018].



## Результати досліджень та їх обговорення

### ***Допроменеві рівні радіаційно-специфічних цитогенетичних показників у лімфоцитах крові онкогінекологічних хворих, хворих на рак легені і пацієнтів з пухлинами голови та шиї***

Встановлено, що рівень окремих видів аберацій хромосомного типу до терапевтичного опромінення не мав статистично значущої різниці між групами пацієнтів, що отримували променеву гамма- або мегавольтну променеву терапію ( $p > 0,05$ ).

На початку дослідження було встановлено підвищений рівень цитогенетичних показників у онкологічних хворих ще до початку променевої терапії. Рівень аберантних клітин та загальний рівень аберацій хромосом у обстежених хворих становив, відповідно, 3,0–4,5 %, що перевищувало значення у групі порівняння у 2–3 рази, а сумарна частота дицентриків і центричних кілець коливалася в межах 0,2–0,4 %, перевищуючи контрольні показники у 2,5–5,5 рази в залежності від досліджуваної групи. При цьому найбільш виражене підвищення спостерігали у групі РЛ. Підвищений, порівняно з іншими досліджуваними групами, загальний рівень хромосомних пошкоджень у хворих на рак легені може бути також пов'язаний із достатньо високим рівнем радіаційно-неспецифічних аберацій хромосом.

### ***Рівень радіаційно-індукованих цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах крові онкогінекологічних хворих та хворих на рак легені впродовж гамма-терапії <sup>60</sup>Co на апараті РОКУС-АМ***

Рівень сумарної частоти аберантних клітин стабільно зростав з початком терапевтичного опромінення і до кінця курсу променевого лікування. При цьому частота даного цитогенетичного показника у онкогінекологічних хворих в середині та в кінці гамма-терапії статистично значуще перевищували аналогічні показники у хворих на рак легені у 1,2–1,3 рази.

У онкогінекологічних хворих до середини курсу гамма-терапії середній рівень аберантних клітин зростав більш ніж в 7 разів, а сумарний рівень аберацій хромосом – більш ніж в 10,5 рази. К кінцю гамма-терапевтичного лікування рівень А Кл зростав майже у 9,5 рази, а рівень А Хр – майже у 17 разів у порівнянні із значеннями цих цитогенетичних показників до початку лікування.

У хворих на рак легені до середини курсу гамма-терапії середній рівень аберантних клітин зростав майже в 5 разів, а сумарний рівень аберацій хромосом – в 6,5 рази. По закінченню гамма-терапії рівень А Кл зростав більш ніж у 6,5 рази, а рівень А Хр – більш ніж у 10 разів у порівнянні з рівнем цитогенетичних пошкоджень до початку лікування.

Зміни загального рівня аберацій хромосомного типу та сумарної частоти дицентриків і центричних кілець мали схожий характер впродовж курсу променевої терапії в групах РТМ та РЛ (рис. 1).

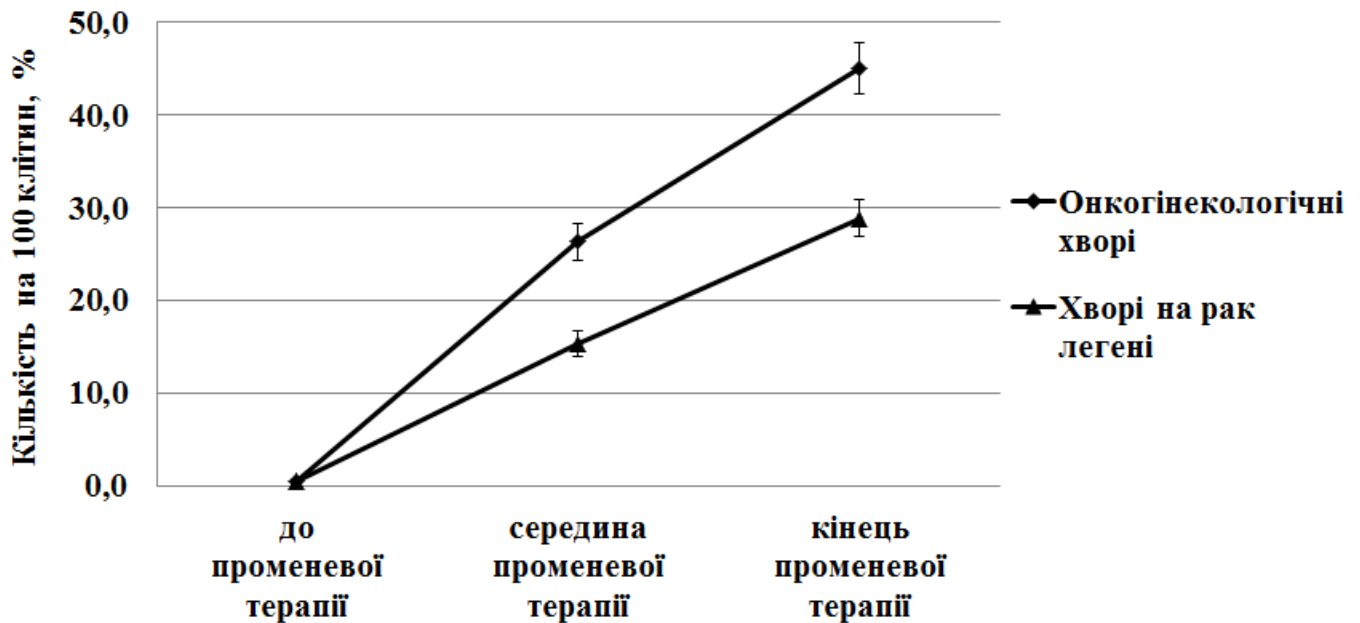


Рис. 1 Динаміка сумарної частоти дицентричних та кільцевих хромосом із супутніми парними фрагментами у групах онкологічних хворих в залежності від етапу гамма-терапії на апараті РОКУС-АМ

При цьому розподіли зазначених показників були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і в кінці курсу гамма-терапії, а спектр клітин з нестабільними абераціями хромосомного типу розширювався в процесі лікування. Тим не менш, на фоні схожої тенденції у динаміці рівнів аберацій хромосомного типу, темпи накопичення вищезазначених показників в ході променевого лікування в групі РТМ були вище у порівнянні з групою РЛ, що і спричинило статистично значущу різницю як в середині, так і наприкінці курсу променевої терапії. Відносний приріст рівня аберацій хромосомного типу та суми дицентриків і центричних кілець в ході променевого лікування в групі РЛ був меншим, ніж в групі РТМ. При цьому пропорція зазначених показників зберігалась впродовж всього курсу гамма-опромінення. Так, у групах РТМ та РЛ в середині курсу пропорція сумарного рівня аберацій хромосомного типу дорівнювала 1 : 0,61, в кінці курсу гамма-терапії – 1 : 0,60. Пропорція середньої частоти дицентриків і центричних кілець в середині курсу складала 1 : 0,58, в кінці курсу гамма-терапії – 1 : 0,64.

***Рівень радіаційно-індукованих цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах крові онкогінекологічних хворих, хворих на рак легені і пацієнтів з пухлинами голови та ший впродовж мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C***

Сумарна частота аберантних клітин у всіх групах монотонно зростала від початку і до закінчення мегавольтного лікування. При цьому рівень аберантних клітин у онкогінекологічних хворих в середині та в кінці мегавольтної променевої терапії статистично значуще перевищував у 1,5 – 1,8 раза даний цитогенетичний показник у хворих на рак легені і пацієнтів з пухлинами голови та ший, значення якого в обох цих групах були майже однаковими.

У онкогінекологічних хворих до середини курсу мегавольтної променевої терапії середній рівень аберантних клітин зростав майже у 6 разів, а сумарний рівень аберацій хромосом – у 8,5 раза. К кінцю лікування рівень аберантних клітин зростав більш ніж у 8 разів, а рівень аберацій хромосом – більш ніж у 14,5 раза у порівнянні із значеннями цих цитогенетичних показників до початку лікування.

У хворих на рак легені середній рівень аберантних клітин до середини курсу мегавольтної променевої терапії зростав у 3 рази, а сумарний рівень аберацій хромосом – майже у 4 рази. К кінцю лікування рівень аберантних клітин зростав більш ніж у 4,5 раза, а рівень аберацій хромосом – у 6,5 раза у співставленні з рівнем цитогенетичних порушень до початку лікування.

У пацієнтів з пухлинами голови та шиї середня частота клітин з абераціями хромосом до середини курсу мегавольтної променевої терапії зростав майже у 4 рази, а сумарний рівень аберацій хромосом – майже у 5 разів. По закінченні лікування частота аберантних клітин зростала майже у 6 разів, а частота аберацій хромосом – у 9 разів при порівнянні з рівнем цитогенетичних пошкоджень до початку лікування.

Зміни радіаційно-специфічних цитогенетичних пошкоджень, аберацій хромосомного типу та суми дицентриків і центричних кілець, як і при гамма-терапії, мали подібний характер в ході курсу мегавольтної променевої терапії в групах РТМ, РЛ та РГШ (рис. 2).

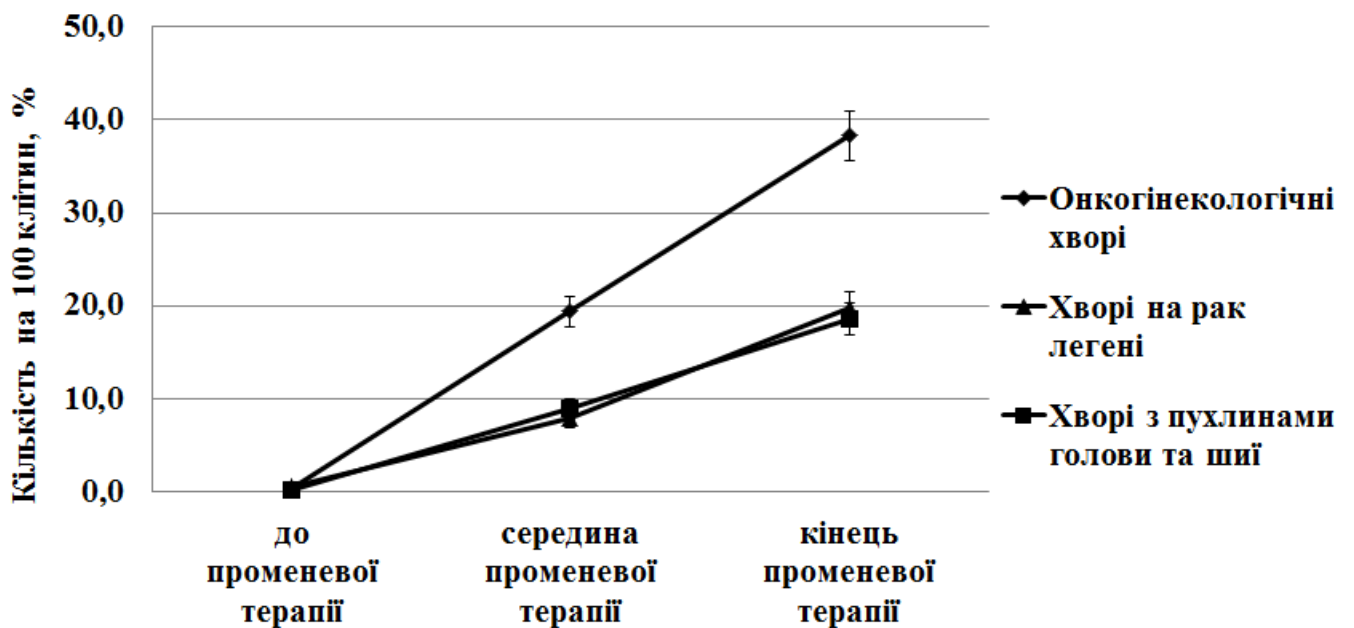


Рис. 2 Динаміка сумарної частоти дицентричних та кільцевих хромосом із супутніми парними фрагментами у групах онкологічних хворих в залежності від етапу мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C

Розподіли даних пошкоджень мали наддисперсний характер, а інтерсинсивність розширення спектру клітин з нестабільними абераціями хромосомного типу була різною для досліджуваних груп пацієнтів. За подібної направленості змін рівнів пошкоджень хромосомного типу та відсутності до початку мегавольтної променевої терапії статистично значущої різниці для частоти аберацій хромосомного типу та окремих їх видів поміж всіма досліджуваними групами, швидкість накопичення зазначених

показників під час мегавольтного лікування в групі РТМ були вище у порівнянні з групами РЛ та РГШ, що обумовило статистично значущу різницю в середині та в кінці курсу мегавольтної променевої терапії. Відносний приріст рівня аберацій хромосомного типу та суми дицентриків і центричних кілець в ході мегавольтного променевого лікування в групах РЛ та РГШ був меншим, ніж в групі РТМ. При цьому, як і для гамма-терапії, співвідношення зазначених показників зберігалось впродовж всього курсу мегавольтного опромінення. Так, у групах РТМ, РЛ та РГШ в середині курсу пропорція сумарного рівня сумарного рівня аберацій хромосомного типу дорівнювала  $1 : 0,47 : 0,44$ , в кінці курсу мегавольтної променевої терапії –  $1 : 0,49 : 0,48$ . Пропорція середньої частоти дицентриків і центричних кілець в середині курсу складала  $1 : 0,41 : 0,46$ , в кінці курсу мегавольтного лікування –  $1 : 0,52 : 0,49$ .

***Рівень цитогенетичних пошкоджень хромосомного типу у лімфоцитах крові онкологічних хворих при променевій терапії в залежності від локалізації пухлин***

Оцінюючи вплив об'єму опроміненої фракції тіла у досліджуваних пацієнтів показано, що в усіх групах пацієнтів статистично значуща різниця середнього рівня нестабільних аберацій хромосомного типу зберігалась як між контрольними значеннями та серединою і кінцем променевої терапії, так і між термінами обстеження в середині та наприкінці курсу. Таку ж картину спостерігали і для обмінних аберацій (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Аберації хромосомного типу у онкологічних хворих на різних етапах променевої терапії**

Група хворих	Цитогенетичний показник	Етап обстеження при променевій терапії		
		До	Середина	Кінець
Онкогінекологічні хворі	Проаналізовано клітин	7125	4178	3445
	Нестабільні аберації хромосомного типу, $Y \pm SE$	$2,15 \pm 0,17$	$36,64 \pm 0,94$	$62,82 \pm 1,35$
	Дицентрики, $Y \pm SE$	$0,35 \pm 0,07$	$20,13 \pm 0,69$	$38,08 \pm 1,05$
Хворі на рак легені	Проаналізовано клітин	3212	1918	2009
	Нестабільні аберації хромосомного типу, $Y \pm SE$	$1,90 \pm 0,24$	$19,60 \pm 1,01$	$35,14 \pm 1,32$
	Дицентрики, $Y \pm SE$	$0,44 \pm 0,12$	$10,27 \pm 0,73$	$22,45 \pm 1,06$
Хворі з пухлинами голови та шиї	Проаналізовано клітин	3504	1981	1718
	Нестабільні аберації хромосомного типу, $Y \pm SE$	$2,03 \pm 0,24$	$13,98 \pm 0,84$	$23,34 \pm 1,17$
	Дицентрики, $Y \pm SE$	$0,20 \pm 0,08$	$7,42 \pm 0,61$	$14,09 \pm 0,91$

Примітка.  $Y$  – середня частота цитогенетичних пошкоджень.

У групі РТМ до середини курсу дистанційної променевої терапії середній рівень абераційних клітин зростав майже у 6,5 раза, а сумарний рівень аберацій хромосом – майже у 9,5 раза. К кінцю лікування Кількість абераційних клітин у лімфоцитах хворих

зростала майже у 9 разів, а рівень аберацій хромосом – майже у 16 разів при порівнянні з частотою цих цитогенетичних показників до початку лікування. У хворих РЛ та РГШ до середини курсу променевого лікування середній рівень аберацій хромосом зростав майже у 4 рази, а сумарний рівень аберацій хромосом – приблизно у 5 разів. По завершенню курсу променевої терапії зростання цитогенетичних показників у цих двох групах також було подібне. Так, рівень аберацій хромосом у лімфоцитах пацієнтів РЛ зростав майже у 6 разів, а рівень аберацій хромосом – більш ніж у 8,5 раза відповідно до рівня цитогенетичних показників у об'єднаній вибірці до початку лікування. У хворих РГШ частота аберацій хромосом підвищувалась у 5 разів, а рівень аберацій хромосом – більш ніж у 7 разів при співставленні зі значеннями цих показників до початку променевого лікування. При цьому за рахунок нерівномірного розподілу дози у біологічному об'єкті розподіл аберацій хромосом по клітинах за дії іонізуючого випромінювання мав наддисперсний характер. Однак відносний приріст в ході променевої терапії рівня нестабільних аберацій хромосомного типу та частоти дицентриків в групах хворих РЛ та РГШ був меншим, ніж в хворих групи РТМ. Так, співвідношення середніх рівнів сумарної частоти нестабільних аберацій хромосомного типу до середини курсу променевого лікування в групах хворих РТМ, РЛ та РГШ складало 1 : 0,53 : 0,38; в кінці курсу – 1 : 0,51 : 0,37. Співвідношення середніх рівнів частоти дицентриків до середини курсу променевого лікування в групах РТМ, РЛ та РГШ складало 1 : 0,56 : 0,37; в кінці курсу – 1 : 0,59 : 0,37.

***Цитогенетичні пошкодження хроматидного типу та геномні порушення у лімфоцитах онкологічних пацієнтів з різною локалізацією пухлин при променевій терапії***

Для отримання повної цитогенетичної картини під час променевої терапії також було оцінено коливання частоти аберацій хроматидного типу (рис. 3).

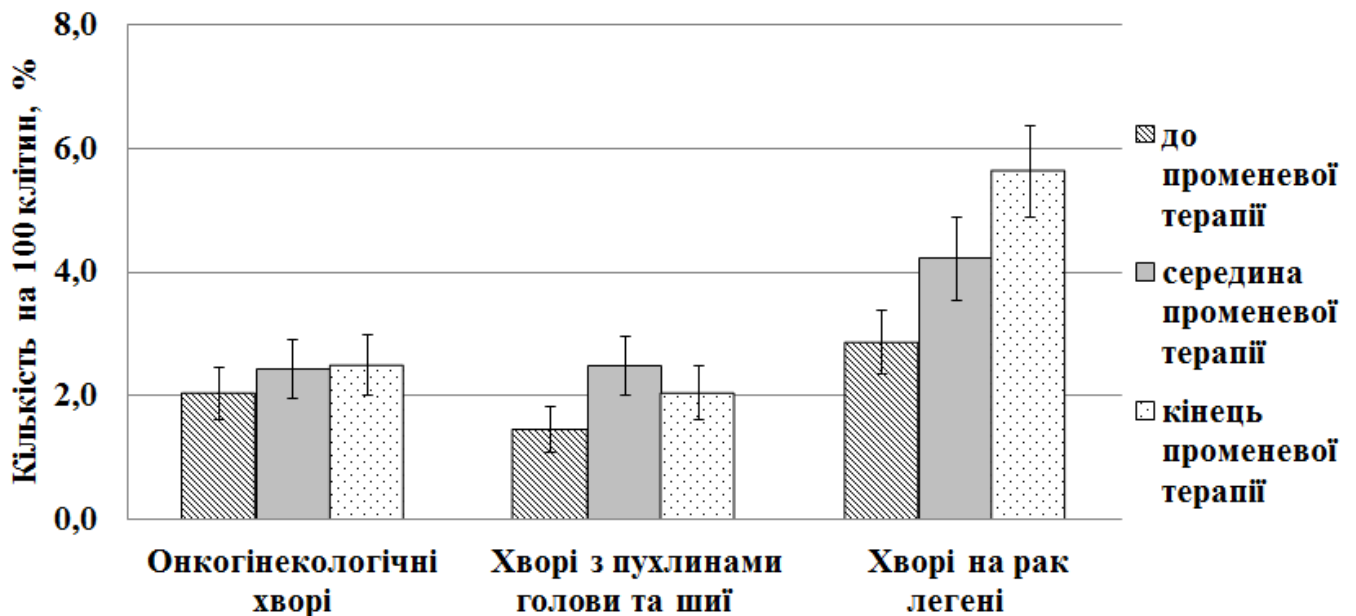


Рис. 3 Динаміка сумарної частоти аберацій хроматидного типу у групах онкологічних хворих в залежності від етапу променевої терапії

У хворих з груп РТМ та РГШ початкові допроменеві рівні радіаційно-неспецифічних пошкоджень були подібні та не мали статистично значущої різниці між собою. В середині та в кінці курсу променевої терапії спостерігали таку саму картину. У пацієнтів групи РЛ рівень аберацій хроматидного типу був ще до початку лікування статистично значуще вищим за значення відповідних показників у хворих з груп РТМ та РГШ. У випадку хроматидних фрагментів в середині та в кінці променевого лікування тенденція по відношенню до пацієнтів з груп РТМ та РГШ зберігалась (для середини ПТ:  $t = 3,43$ ;  $p < 0,001$  та  $t = 2,77$ ;  $p < 0,01$ ; для кінця ПТ:  $t = 5,93$  та  $t = 5,41$ ;  $p < 0,001$ , відповідно). Частота хроматидних обмінів в середині та в кінці курсу променевої терапії не мала статистично значущих розбіжностей серед всіх досліджуваних груп. Крім того, відносний приріст в ході променевого лікування рівня аберацій хроматидного типу в групі РЛ був значно вищим, ніж в групах РТМ та РГШ. Співвідношення рівня сумарної частоти аберацій хроматидного типу до початку лікування в групах РТМ, РЛ та РГШ дорівнювало  $1,0 : 1,4 : 0,7$ , до середини курсу складало  $1,0 : 1,7 : 1,0$ ; в кінці курсу –  $1,0 : 2,2 : 0,8$ . Таким чином, в ході променевого лікування виражені зміни рівня радіаційно-неспецифічних аберацій було виявлено лише для групи хворих РЛ. Що ж стосується геномних порушень, то коливання частот гіперплоїдів та ендореplikацій були флуктуаційними, тож на всіх етапах ПТ не виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами хворих. Для поліплоїдів спостерігали статистично значуще перевищення рівня в групі РТМ по відношенню до хворих групи РЛ в середині курсу, а також в кінці променевої терапії при порівнянні з групами РЛ та РГШ.

***Рівень цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах крові онкогінекологічних хворих, хворих на рак легені і пацієнтів з пухлинами голови та ший на початковому етапі гамма- та мегавольтної променевої терапії***

У хворих з груп РТМ та РЛ вже після першої фракції спостерігали відчутне зростання цитогенетичних порушень хромосомного типу у співставленні із значеннями до початку променевої терапії, а розподіли індивідуальних частот суми нестабільних аберацій по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона. До того ж темпи зростання були ідентичними для обох джерел опромінення, що обумовило відсутність статистично значущої різниці між різними видами променевого лікування.

Також встановлено, що після отримання першої фракції дистанційного променевого лікування рівень нестабільних аберацій хромосомного типу та дицентриків у групі РТМ статистично значуще відрізнявся від значення цього показника у групах РЛ та РГШ (табл. 2).

Таблиця 2

**Аберації хромосомного типу у онкологічних хворих після першої фракції променевого лікування в залежності від локалізації пухлин**

Група хворих	Проаналізовано нормоплоїдних клітин	$Y \pm SE$ на 100 клітин	
		Нестабільні аберації хромосомного типу	Дицентрики
Онкогінекологічні хворі	5979	$7,51 \pm 0,35$	$2,96 \pm 0,22$
Онкогінекологічні хворі	2656	$5,05 \pm 0,44$	$1,84 \pm 0,26$
Хворі з пухлинами голови та ший	2452	$4,28 \pm 0,42$	$1,79 \pm 0,27$

Примітка.  $Y$  – середня частота цитогенетичних пошкоджень.

Слід зазначити, що темпи приросту нестабільних аберацій хромосомного типу у групах РТМ, РЛ та РГШ були такими, що співвідношення нестабільних аберацій хромосом після першого сеансу дорівнювало 1 : 0,67 : 0,57. Для рівнів дицентриків спостерігали аналогічну картину. Так, співвідношення у онкогінекологічних пацієнток, хворих на рак легені і пацієнтів з пухлинами голови та ший складало, відповідно, 1 : 0,62 : 0,60.

***Цитогенетичні ефекти у лімфоцитах онкологічних хворих в залежності від джерела опромінення та локальності радіаційного впливу в умовах ex vivo***

*Цитогенетичні ефекти у лімфоцитах онкологічних хворих в умовах ex vivo за дії  $^{60}\text{Co}$  гамма- та мегавольтного випромінювання.* В експерименті *ex vivo* при опроміненні у дозі 2 Гр крові пацієнтів у групах РТМ, РЛ та РГШ як на апараті РОКУС-АМ, так і на лінійному прискорювачі Clinac 600С, було показано, що рівень загальних та радіаційно-індукованих хромосомних пошкоджень очікувано зростає, проте не залежав від локалізації пухлин. В об'єднаній в залежності від джерела опромінення вибірці клітин від онкопацієнтів з різними локалізаціями пухлин встановлено невелике, але статистично значуще перевищення за рівнем аберацій хромосомного типу, зокрема дицентриків, значень у групі Clinac 600С при співставленні з групою РОКУС-АМ, що вказує на більший генотоксичний ефект мегавольтного опромінення (табл. 3).

Таблиця 3

**Загальні цитогенетичні пошкодження хромосом та аберації хромосомного типу у лімфоцитах онкологічних хворих після гамма- та мегавольтного опромінення *ex vivo* в дозі 2 Гр**

Апарат	$Y \pm SE$ на 100 клітин	
	Аберації хромосомного типу	Дицентрики
РОКУС-АМ	$39,09 \pm 1,72$	$19,39 \pm 1,21$
Clinac 600С	$43,99 \pm 1,60$	$23,45 \pm 1,17$

Примітка.  $Y$  – середня частота цитогенетичних пошкоджень.

*Цитогенетичні ефекти у лімфоцитах онкологічних хворих в експерименті з симуляції локального опромінення в умовах ex vivo за дії  $^{60}\text{Co}$  гамма- та мегавольтного випромінювання.* Підвищення рівня радіаційно-індукованих аберацій в дозі 2 Гр з розведенням 1 : 9 відбувалось з різною швидкістю в залежності від джерела опромінення. Зростання частоти аберацій хромосомного типу було забезпечено збільшенням кількості дицентричних та кільцевих хромосом у 2,5 раза для опромінення на апараті РОКУС-АМ та у 5 разів при опроміненні на лінійному прискорювачі. Сумарний рівень аберацій хромосомного типу та середній рівень дицентриків і центричних кілець на експериментальній точці опромінення *ex vivo* в дозі 2 Гр з розведенням 1 : 9 статистично значуще перевищував відповідні значення у співставленні з нульовим контролем при обох джерелах опромінення. Розподіл дицентриків по клітинах був наддисперсним відносно статистики Пуассона.

Співставлення даних дослідження *in vivo* та результатів експерименту *ex vivo* виявило, що після першої фракції променевої терапії рівень аберацій хромосомного типу



у групі РТМ перевищував значення на точці 2 Гр з розведенням 1 : 9 в 1,6 раза, а частота дицентриків і центричних кілець – у 2,5 раза (рис. 4).

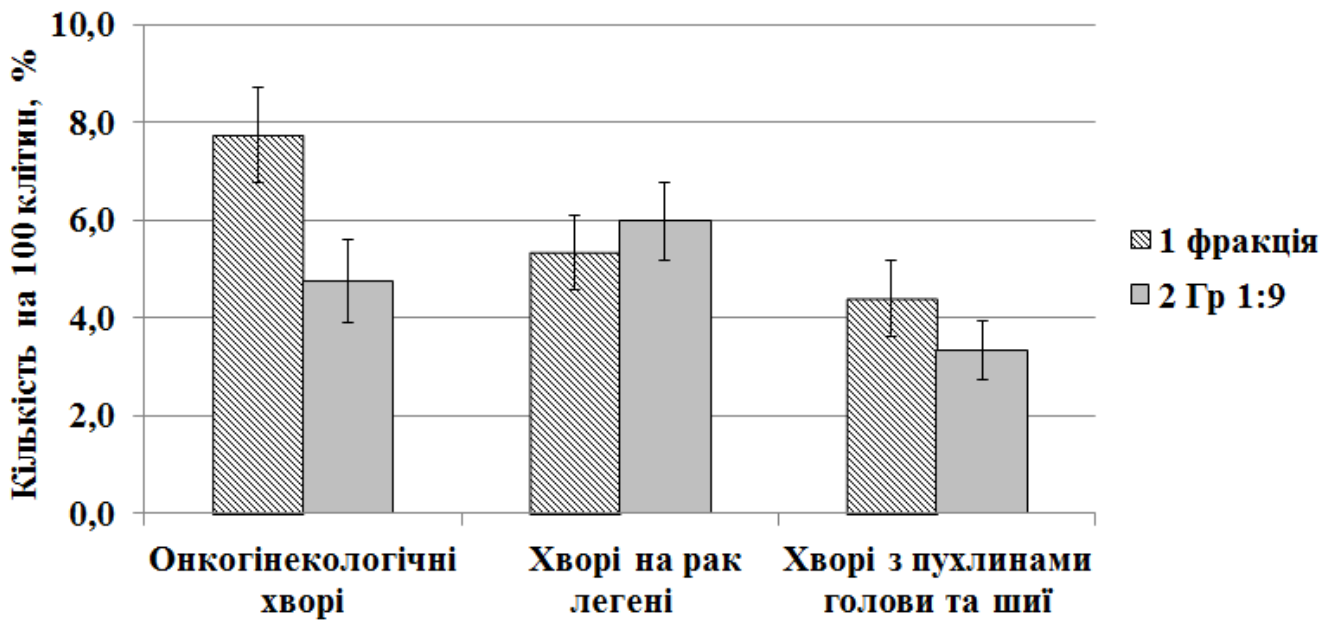


Рис. 4 – Аберації хромосомного типу у лімфоцитах онкологічних хворих після 1 фракції та опромінення *ex vivo* в дозі 2 Гр з розведенням 1 : 9

Це підтверджує, що, навіть за більш низької частоти хромосомних пошкоджень в експерименті *ex vivo*, обраний дизайн дослідження може бути застосовано для верифікації як факту опромінення, так і для визначення характеру цього опромінення, а саме можливої його локальності. На противагу цьому у групах хворих РЛ та РГШ статистично значуща різниця між значеннями досліджуваних показників після першого сеансу та на точці 2 Гр з розведенням 1 : 9 була відсутня. Це демонструє, що вже після першого сеансу променевого лікування отримані дані дозволяють говорити про вплив обсягу опроміненої фракції тіла на вихід цитогенетичних пошкоджень.

Таким чином, в рамках одного системного дослідження отримано комплексні уявлення про вплив гамма і мегавольтної променевої терапії у пацієнтів з різними локалізаціями пухлин, тобто показані особливості виходу цитогенетичних пошкоджень в залежності від режиму опромінення і обсягу опроміненої фракції тіла. Встановлено особливості цитогенетичних ефектів на початкових етапах променевого лікування з урахуванням локалізації пухлини. Також у модельних експериментах з симуляцією локальності опромінення оцінена інформативність обраної моделі. Показано можливість підтвердження факту радіаційного впливу та його локальності як в експериментах *ex vivo*, так і на початкових етапах променевої терапії, навіть самих ранніх. Отримані результати можуть використовуватися в розробці підходів з індивідуалізації променевого лікування, а також ці дані є важливими для коректної оцінки терапевтичного опромінення і удосконалення системи біологічного контролю і супроводу променевої терапії.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено закономірності формування цитогенетичних ефектів у онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин в залежності від режимів дистанційного опромінення з низькою лінійною передачею енергії для вдосконалення біологічного супроводу променевої терапії, що дозволить швидко і вчасно встановлювати інциденти переопромінення при променевому лікуванні та радіаційних аваріях, а також сприятиме розвитку принципів індивідуалізації радіотерапії. Під час дослідження показані кількісні та якісні особливості реалізації цитогенетичних ефектів на різних, зокрема початкових, етапах променевої терапії у онкологічних хворих з урахуванням джерела опромінення та локалізації пухлин. Встановлено інформативність обраної моделі експерименту *ex vivo* з симуляцією локальності опромінення та досліджено рінні етапи променевого лікування для підтвердження факту радіаційного впливу.

1. Генотоксичний ефект за дії гамма-опромінення *in vivo* був більш виражений ніж при терапії на лінійному прискорювачі. В експерименті *ex vivo* було встановлено більший генотоксичний вплив мегавольтного опромінення. Поєднання *ex vivo* та *in vivo* досліджень дозволяє оцінити наслідки локального радіаційного впливу в залежності від джерела та обсягу опромінення, що сприятиме індивідуалізації променевої терапії онкологічних хворих.

2. За дії обох джерел опромінення у хворих всіх груп спостерігалось зростання частоти радіаційно-індукованих аберацій хромосом у порівнянні з показниками до початку променевого лікування, які в свою чергу перевищували значення лабораторного контролю. Швидкість приросту рівня дицентриків була вищою за зростання частоти ацентричних фрагментів незалежно від локалізації пухлини та режиму опромінення. До початку лікування рівень ацентриків перевищував рівень дицентриків у 3 – 5 разів, а наприкінці бів у 2 рази нижче. До променевої терапії співвідношення середньогрупового рівня дицентриків до ацентричних фрагментів у групі РТМ та РЛ дорівнювало 1 : 4,97 (0,35 % до 1,74 %) та 1 : 3,32 (0,44 % до 1,46 %), в середині курсу – 1 : 0,59 (23,32 % до 13,87 %) та 1 : 0,67 (13,72 % до 9,22 %), в кінці курсу – 1 : 0,51 (41,15 % до 21,11 %) та 1 : 0,43 (25,72 % до 10,97 %), відповідно. При мегавольтному опроміненні співвідношення дицентриків до ацентричних фрагментів були схожі за нижчих темпів приросту цих показників впродовж лікування.

3. Вперше виявлено розбіжності у динаміці цитогенетичних показників впродовж променевої терапії на гамма-апараті та лінійному прискорювачі. При співставленні гамма- та мегавольтної терапії співвідношення середніх рівнів сумарної частоти дицентриків і центричних кілець у групі РТМ складало до середини курсу 1 : 0,74 (26,31 % до 19,34 %), в кінці курсу – 1 : 0,85 (45,06 % до 38,27 %), а у групі РЛ дорівнювало до середини курсу 1 : 0,51 (15,30 % до 7,87 %), в кінці курсу – 1 : 0,68 (28,88 % до 19,77 %), відповідно, що свідчить про більший вплив гамма-терапії на індукцію аберацій хромосомного типу.

4. Спектр клітин з нестабільними абераціями хромосом розширювався в процесі променевого лікування з різною інтенсивністю. Під впливом гамма-терапії в групі РТМ в середині курсу були присутні аберантні клітини з 1 – 7 структурними перебудовами, в групі РЛ – з 1 – 5 пошкодженнями хромосом; в кінці курсу спостерігали майже

однакову кількість аберацій на аберантну клітину – з 1 – 11 та 1 – 10 абераціями на клітину, відповідно. Під впливом мегавольтної терапії в групі РТМ в середині курсу мали місце аберантні клітини з 1 – 7 пошкодженнями, в групі РЛ – з 1 – 4 структурними перебудовами; в кінці курсу спостерігали метафази з 1 – 9 та 1 – 5 абераціями.

5. Виявлено виражену залежність характеру змін цитогенетичних показників від локалізації пухлин. Співвідношення аберацій хромосомного типу в групах РТМ, РЛ та РГШ дорівнювало до середини курсу 1 : 0,55 : 0,39 та складало 37,53 % до 20,59 % до 14,69 %, к кінцю курсу – 1 : 0,56 : 0,37 (64,76 % до 36,09 % до 23,81 %). Найбільш виражений приріст відзначали для онкогінекологічної групи.

6. Рівень нерадіаційно-індукованих цитогенетичних показників хроматидного типу в групах РТМ та РГШ фактично не змінювався впродовж променевої терапії. У групі РЛ спостерігали зростання частоти аберацій хроматидного типу від початку і до кінця курсу променевого лікування, де вона становила 5,62 % при 2,50 % та 2,04 % в групах РТМ та РГШ. Рівень геномних порушень змінювався флуктуаційно та не залежав від джерела опромінення та локалізації пухлини. Виключенням був рівень поліплоїдних клітин в групі РТМ, який монотонно зростав в ході всього променевого лікування.

7. Після першого сеансу променевого лікування встановлено зростання рівня обмінних та фрагментних аберацій у порівнянні з допроменевими значеннями не залежно від джерела опромінення, а інтенсивність зростання залежала від локалізації пухлини. Співвідношення нестабільних аберацій хромосомного типу для груп РТМ, РЛ та РГШ дорівнювало 1 : 0,67 : 0,57, що вказує на більший рівень аберацій хромосомного типу у онкогінекологічних хворих, тобто у хворих з найбільшим об'ємом опроміненої ділянки тіла.

8. Доведено, що в експерименті *ex vivo* з опромінення у дозі 2 Гр крові пацієнтів рівень радіаційно-індукованих хромосомних пошкоджень очікувано зростав, проте не залежав від локалізації пухлин. Встановлено більший цитогенетичний ефект мегавольтного опромінення. Рівень дицентриків в групі при гамма-опроміненні дорівнював 19,39 % та перевищував значення на нульовій точці приблизно у 64,5 раза, а в групі мегавольтного опромінення – складав 23,45 %, обумовлюючи перевищення у 78 разів.

9. Сумарний рівень аберацій хромосомного типу та середній рівень суми дицентриків і центричних кілець на експериментальні точки опромінення *ex vivo* в дозі 2 Гр з розведенням 1 : 9 перевищував контрольні значення для обох джерел опромінення, а розподіл дицентриків по клітинах був наддисперсний відносно статистики Пуассона. Це підтверджує можливість використання обраної тестової моделі не тільки для детекції факту опромінення, але і для виявлення його локального характеру.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Публікації у фахових виданнях України:

1. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Пшенічна Н. Д., Старенький В. П., Кругова І. М. Радіаційно-індуковані аберації хромосом у онкогінекологічних хворих та хворих з пухлинами голови та шиї при променевій терапії на лінійному прискорювачі. *ScienceRise: Biological*

*Science*. 2018. № 3 (12). С. 24–28. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні статті)

2. Сипко Т. С., Мазник Н. О., Пшенічна Н. Д., Старенький В. П., Сухіна О. М., Кругова І. М. Вихід аберацій хромосомного типу у онкогінекологічних хворих при променевій терапії на апараті РОКУС-АМ та лінійному прискорювачі Clinac 600С. *ScienceRise: Biological Science*. 2018. № 5 (14). С. 15–21. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні статті)

3. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Старенький В. П. Цитогенетичні ефекти у лімфоцитах онкологічних хворих в залежності від джерела опромінення та локальності радіаційного впливу у експерименті *ex vivo*. *ScienceRise: Biological Science*. 2019. № 3 (18). С. 25–31. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні статті)

4. Сипко Т. С. Цитогенетичні пошкодження хроматидного типу та геномні порушення у лімфоцитах онкологічних пацієнтів з різною локалізацією пухлин при променевій терапії. *Біологія та валеологія*. 2019. Вип. 21. С. 110–120. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, опрацювання отриманих результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні статті)

#### **Публікація у фаховому виданні України, що входить до міжнародної наукометричної бази:**

5. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Старенький В. П., Богатиренко Н. Д., Білозор Н. В. Цитогенетичні пошкодження у хворих на рак легені при дистанційній променевій терапії. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019. Вип. 24. С. 411–425. (**Scopus**). (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні статті)

#### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

6. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Пшенічна Н. Д., Старенький В. П. Спосіб визначення надмірного опромінення у онкологічних хворих під час фракціонованої променевої терапії: пат. 107824 Україна. МПК G01N33/50. № u201512232; заявл. 10.12.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 3 с. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні патенту)

7. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Старенький В. П. Визначення надмірного опромінення в онкологічних хворих під час фракціонованої променевої терапії: Інформ. лист № 140-2017; ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України». Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2017. 3 с. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні інформаційного листа)

8. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Старенький В. П. Спосіб оцінки цитогенетичних ефектів променевої терапії від різних джерел опромінення онкологічних хворих. *Інформаційний бюлетень: дод. до «Журнал Національної академії медичних наук України»*. 2017. Вип. 43. С. 65–66. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз

метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні нововведення)

9. **Сипко Т. С.**, Мазник Н. О. Цитогенетичні показники у онкологічних хворих при дистанційній променевої терапії від різних джерел опромінення. *Український радіологічний журнал*. 2017. Т. 25, вип. 4. С. 297–308. (Особистий внесок здобувача – аналіз джерел наукової літератури, участь у написанні статті)

10. Мазник Н. О., **Сипко Т. С.**, Старенький В. П., Сухіна О. М., Кругова І. М. Аберації хромосом у онкологічних хворих на початковому етапі променевої терапії на апараті РОКУС-АМ та лінійному прискорювачі Clinac 600C. *Онкологія*. 2019. Т. 21, № 2. С. 165–169. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні статті)

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

11. Maznyk N., Vinnikov V., Sukhina A., Mikhanovsky A., **Sypko T.**, Irkha A., Schegol'kov A., Pavlenko V. Cytogenetic Technique Applications in Radiation Protection of Radiotherapy Patients // Regional and global aspects of radiation protection : Proceedings of IRPA Regional Congress for Central and Eastern Europe, 24–28 September 2007, Brasov, Romania, 2007. P. 63 (Paper T1 O-6). (Особистий внесок здобувача – участь у обговоренні результатів та написанні тез)

12. **Сипко Т. С.**, Пшенічна Н. Д., Мазник Н. О., Старенький В. П. Хроматидні аберації у хворих на рак легенів на різних етапах променевої терапії // Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики : матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня 2014 р., Харків, 2014. С. 180. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)

13. Maznyk N., **Sypko T.**, Pschenichna N., Krugova I., Zabobonina L., Starenkiy V. Chromosome aberrations in cancer patients with different tumour localizations undergone Co<sup>60</sup> radiotherapy // Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research (RAD 2014), 27–30 May 2014, Nis, Serbia, 2014. P. 391. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних)

14. Maznyk N., Fehring F., Johannes C., **Sipko T.**, Pshenichna N., Mueller W.-U. Cytogenetic biodosimetry for radiation emergencies: Application of image analysis and its advantage for small networks // Radiation Protection Culture – A global challenge : Proceedings of the 4<sup>th</sup> European IRPA Congress, 23–27 June 2014, Geneva, Switzerland, 2014. P. 235–236 (PS3-2/11). (Особистий внесок здобувача – аналіз метафазних препаратів та електронних зображень, участь у статистичному аналізі даних)

15. Maznyk N., **Sypko T.**, Pshenichna N., Krugova I., Zabobonina L., Shustov I., Starenkiy V. Comparison of chromosome aberrations outcome in cancer patients with different tumor localizations undergone <sup>60</sup>Co radiotherapy // Proceedings of 11<sup>th</sup> International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA 11), 12–14 September 2014, Rhodes, Greece, 2014. P. 25. (Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних)

16. **Сипко Т. С.**, Пшенічна Н. Д., Мазник Н. О. Мітотична активність в культурах лімфоцитів крові онкологічних хворих під час гамма-терапії <sup>60</sup>Со на апараті Рокус-АМ // Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи :

матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 15 травня 2015 р., Харків, 2015. С. 81–82. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

17. Maznyk N., **Sypko T.**, Pshenichna N., Vinnikov V., Krugova I., Zabobonina L., Shustov I., Starenkiy V. Comparison of chromosome aberrations outcome in cancer patients with different tumor localizations undergone megavolt therapy on linear accelerator // Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2015), 8–12 June 2015, Nis, Serbia, 2015. P. 425. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних)*

18. Мазник Н. О., **Сипко Т. С.**, Пшенічна Н. Д., Ірха О. Е., Кругова І. М., Забобоніна Л. В., Шустов І. Б., Старенький В. П. Динаміка рівня аберацій хромосом у хворих з пухлинами голови та шиї, на рак легенів та на рак тіла матки в ході дистанційної променевої терапії на лінійному прискорювачі // Матеріали VI з'їзду радіобіологічного товариства України, 5–9 жовтня 2015 р., Київ, 2015. С. 86. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез, доповідь на конференції)*

19. **Сипко Т. С.**, Пшенічна Н. Д., Мазник Н. О. Мітотична активність культур лімфоцитів крові онкологічних хворих на різних етапах променевої терапії на лінійному прискорювачі // Матеріали VI з'їзду радіобіологічного товариства України, 5–9 жовтня 2015 р., Київ, 2015. С. 118–119. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез, доповідь на конференції)*

20. **Сипко Т. С.**, Мазник Н. О., Пшенічна Н. Д., Ірха О. Е. Динаміка рівня аберацій хромосомного типу у хворих на рак тіла матки під час дистанційної гамма-терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ // Медична наука та клінічна практика – 2016 : матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 20 травня 2016 р., Харків, 2016. С. 86. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

21. **Сипко Т. С.**, Мазник Н. О., Ірха О. Е., Старенький В. П. Аберації хроматидного типу у хворих на рак легенів на різних етапах мегавольтної променевої терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600C // Матеріали XVI Конгресу Світової Федерації Товариств, 8–23 серпня 2016 р., Берлін – Київ, 2016. С. 203. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

22. Maznyk N., **Sypko T.**, Pshenichna N., Sukhina O., Krugova I., Starenkiy V. Chromosome aberrations in lymphocytes of oncogynecological patients undergone  $^{60}\text{Co}$  radiotherapy or megavolt therapy on linear accelerator // Proceedings of the 42<sup>nd</sup> Conference of the European Radiation Research Society (ERR 2016), 4–8 September 2016, Amsterdam, the Netherlands, 2016. P. 207. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

23. Мазник Н. О., **Сипко Т. С.**, Пшенічна Н. Д., Ірха О. Е., Сухіна О. М., Кругова І. М., Забобоніна Л. В., Старенький В. П. Аберації хромосом у онкогінекологічних хворих під час дистанційної гамма-терапії на апараті РОКУС-АМ та мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі // Ефекти радіації та інших ксенобіотиків на репродуктивну систему

і організм : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4–7 жовтня 2016 р. : тези доп. Долина, 2016. С. 47. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

24. Maznyk N., **Sypko T.**, Pshenichna N., Sukhina O., Starenkiy V. Chromosome aberrations as biomarkers of partial body exposure in cancer patients undergone radiotherapy with different irradiation volume // Proceedings of Global Conference on Radiation Topics (ConRad 2017), 8–11 May 2017, Munich, Germany, 2017. P. 60–61. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

25. **Сыпко Т. С.** Цитогенетические эффекты у больных с опухолями головы и шеи, раком легких и раком тела матки в ходе лучевой гамма-терапии на аппарате РОКУС-АМ // Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє : матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 19 травня 2017 р., Харків, 2017. С. 104. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, опрацювання отриманих результатів, статистичний аналіз даних, написання тез, доповідь на конференції)*

26. Maznyk N., **Sypko T.**, Pshenichna N., Irkha A., Krugova I., Sukhina O., Starenkiy V. The investigation of cytogenetic effects outcome in oncogynecological cancer patients undergoing external and internal radiotherapy // Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (RAD 2017), 12–16 June 2017, Nis, Serbia, 2017. P. 352. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

27. Maznyk N., **Sypko T.**, Pshenichna N., Sukhina O., Starenkiy V. Study of chromosome aberrations as biomarkers of partial body exposure in cancer patients in early stages of radiotherapy course // Proceedings of EPR-BioDose 2018, 11–15 June 2018, Munich, Germany, 2018. P. 15 (OP-11). *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

28. Мазник Н. О., **Сипко Т. С.**, Пшенічна Н. Д., Сухіна О. М., Старенький В. П. Цитогенетичні ефекти у онкогінекологічних хворих під час дистанційної та поєднаної променевої терапії. *Радіологічний вісник*. 2018. № 1–2 (66–67). С. 74. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

29. **Сипко Т. С.**, Мазник Н. О. Цитогенетичні ефекти у хворих на рак легенів на початковому та кінцевому етапах дистанційної променевої терапії. *Журнал НАМН України*. 2018. Спеціальний випуск. С. 111. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

30. Maznyk N., **Sypko T.**, Bohatyrenko N., Sukhina O., Krugova I., Starenkiy V. Cytogenetic effects in lymphocytes of cancer patients with different tumor localizations on early and late stages of radiotherapy treatment // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD 2019), 10–14 June 2019. Nis, Serbia, 2019. P. 360. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

31. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Старенький В. П., Сухіна О. М., Красносельський М. В. Роль цитогенетичних досліджень у радіобіологічному супроводі мегавольтної променевої терапії. *Український радіологічний журнал*. 2019. Т. 27, вип. 1. Додаток 1. С. 47–48. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

32. Мазник Н. О., Сипко Т. С., Старенький В. П., Сухіна О. М., Кругова І. М., Гайсенюк Л. О. Радіаційно-обумовлені та нерадіаційні цитогенетичні ефекти променевої терапії у лімфоцитах онкологічних хворих з різними локалізаціями пухлин // Матеріали VII з'їзду радіобіологічного товариства України, 1–4 жовтня 2019 р., Київ, 2019. С. 86. *(Особистий внесок здобувача – культивування лімфоцитів, виготовлення та аналіз метафазних препаратів, участь у обговоренні результатів, статистичний аналіз даних, участь у написанні тез)*

## АНОТАЦІЯ

**Сипко Т. С. Особливості формування цитогенетичних ефектів у лімфоцитах онкологічних хворих за умов дистанційної променевої терапії при різних обсягах та режимах опромінення. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 – генетика. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

У хворих з онкопатологією при променевої терапії виявлено залежність виходу хромосомних пошкоджень від джерела опромінення та об'єму опроміненої фракції тіла. Інтенсивність приросту аберацій хромосомного типу була вище у онкогінекологічних хворих. Незважаючи на вищу потужності випромінювання на лінійному прискорювачі, більш виражений генотоксичний ефект у онкологічних пацієнтів спостерігали за дії гамма-терапії.

Показано, що рівень радіаційно-неспецифічних аберацій у хворих на рак легені зростав впродовж променевого лікування та в кінці курсу перевищував значення у онкогінекологічних хворих та пацієнтів з пухлинами голови та шиї в середньому в 2,5 рази.

На початковому етапі променевої терапії частота маркерів радіаційного впливу залежала лише від локалізації пухлин.

У експерименті *ex vivo* з опромінення у дозі 2 Гр встановлено перевищення рівня аберацій хромосомного типу за дії мегавольтного опромінення порівняно з гамма-опроміненням.

Співставлення даних *ex vivo* та *in vivo* показало можливість детекції радіаційного впливу та його локальності на початковому етапі променевої терапії та в експерименті *ex vivo* із симуляцією локальності опромінення.

Отримані результати дають можливість оцінити ефекти локального фракціонованого радіаційного впливу, що сприятиме вдосконаленню системи біологічного супроводу онкологічних хворих впродовж променевого лікування.

**Ключові слова:** аберації хромосом, дистанційна гамма-терапія, мегавольтна променева терапія на лінійному прискорювачі, онкогінекологічні хворі, хворі на рак легені, хворі з пухлинами голови та шиї.

## АННОТАЦИЯ

**Сипко Т. С. Особенности формирования цитогенетических эффектов в лимфоцитах онкологических больных во время дистанционной лучевой терапии при разных объемах и режимах облучения. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – генетика. – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина Министерства образования и науки Украины, Харьков, 2021.

У больных с онкопатологией при лучевой терапии выявлена зависимость выхода хромосомных повреждений от источника и объема облучения. Интенсивность прироста aberrаций хромосомного типа была выше у онкогинекологических больных. Несмотря на более высокую мощности излучения на линейном ускорителе, более выраженный генотоксический эффект у пациентов наблюдали при действии гамма-терапии.

Показано, что уровень радиационно-неспецифических aberrаций у больных раком легкого возрастал при лучевом лечении и в конце курса превышал значения у онкогинекологических больных и пациентов с опухолями головы и шеи в среднем в 2,5 раза.

На начальном этапе лучевой терапии частота маркеров радиационного воздействия зависела только от локализации опухолей.

В эксперименте *ex vivo* с облучением в дозе 2 Гр установлено превышение уровня aberrаций хромосомного типа при воздействии мегавольтного облучения в сравнении с гамма-облучением.

Сопоставление данных *ex vivo* и *in vivo* показало возможность детекции радиационного воздействия и его локальности на начальном этапе лучевой терапии и в эксперименте *ex vivo* с симуляцией локальности облучения.

Полученные результаты дают возможность оценить эффекты локального фракционированного радиационного воздействия, что будет способствовать совершенствованию системы биологического сопровождения онкологических больных при лучевом лечении.

**Ключевые слова:** aberrации хромосом, дистанционная гамма-терапия, мегавольтная лучевая терапия на линейном ускорителе, онкогинекологические больные, больные раком легкого, больные с опухолями головы и шеи.

## ABSTRACT

**Sypko T. S. The features of cytogenetic effects formation in lymphocytes of cancer patients undergone external radiation therapy at different volumes and regimen of irradiation. – Manuscript.**

Thesis for a Candidate Degree in Biology, Speciality 03.00.15 – Genetics. – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. – Kharkiv, 2021.

This research was devoted to the study of the cytogenetic effects formation regularities in cancer patients with different tumor localizations, depending on the regimen of irradiation with low linear energy transfer to improve the biological support of radiation therapy.

In a comprehensive study the cytogenetic parameters analysis in radiotherapy cancer patients revealed the cytogenetic effects features and showed the dependence of chromosomal



damage on such factors as the radiation source and the volume of the irradiated body fraction. In the study, despite the similar trend of increasing levels of cytogenetic damage during radiation therapy, was found a difference in the accumulation of chromosome aberration, which depended on the irradiation source and the tumor localizations. The higher intensity of chromosome aberration growth was observed in the group of oncogynecological patients. The ratio of the total level of chromosomal aberrations in oncogynecological patients, lung cancer patients and head and neck cancer patients was equal in the middle of the course 1 : 0,55 : 0,39 and at the end of the course – 1 : 0,56 : 0,37. At the same time, despite the higher radiation power on the linear accelerator, the obtained data indicate a more pronounced genotoxic effect in the peripheral blood lymphocytes of cancer patients due to gamma therapy. The ratio of the total level of chromosome type aberrations undergone gamma- and megavolt irradiation in the group of oncogynecological patients was 1 : 0,81 in the middle of the course, at the end of the course – 1 : 0,85, and in the group of lung cancer patients was equal 1 : 0,63 and 1 : 0,69, respectively. The expansion degree of the range of cells with chromosome type aberrations was also higher during gamma-therapeutic irradiation of patients.

The cytogenetic status characteristic of cancer patients with different tumor localizations during therapeutic irradiation was supplemented by the analysis of radiation-nonspecific chromosome aberrations and genomic abnormalities. It was shown that, in contrast to oncogynecological patients and head and neck cancer patients, the level of chromatid type aberrations in the group of lung cancer patients increased from the beginning to the end of radiation therapy, mainly due to chromatid fragments. The ratio of the level of the total chromatid type aberrations frequency before treatment in the groups of oncogynecological patients, lung cancer patients and head and neck cancer patients was 1,0 : 1,4 : 0,7, in the middle of the course was 1,0 : 1,7 : 1,0; at the end of the course – 1,0 : 2,2 : 0,8. At the same time, except for the monotonic growing of polyploid cells level in the oncogynecological group during the course of radiation treatment, changes in the level of genomic abnormalities were found to have fluctuating character and did not depend on the source of radiation and tumors localization.

At the early stage of radiotherapy, it was found that the frequency of radiation exposure markers depended on the tumor localizations but the radiation source did not significantly change the overall cytogenetic picture. A significant difference for chromosome type aberrations in oncogynecological patients in comparison with other patient groups was shown. The ratio of chromosome aberrations for groups of oncogynecological patients, lung cancer patients and head and neck cancer patients was 1 : 0,67 : 0,57.

According to an *ex vivo* experiment with irradiation of patients' blood at 2 Gy it was found that the cytogenetic damage level depended on the irradiation source but tumor localizations did not affect the study results. Thus, the small, but significant excess of the total chromosome type aberrations level was observed due to megavolt irradiation compared with gamma-irradiation. The level of these parameters in the group with gamma-irradiation exceeded the value at point before radiotherapy starts about 19,5-folds and in the group with megavolt irradiation – 22-fold.

At the experimental point of *ex vivo* irradiation at 2 Gy dose with 1 : 9 dilution the total chromosome type aberration level was significantly higher than zero control value for both radiation sources. In addition, the per-cell-distribution of dicentrics was over-dispersed.

The data of the *ex vivo* experiment with the simulation of partial body irradiation were compared with the results of the *in vivo* study at  $\gamma$ -irradiation with  $^{60}\text{Co}$  and megavolt irradiation. The sensitivity of the cytogenetic test was assessed by the possibility of detecting radiation exposure and its locality at early stage of radiotherapy and in an *ex vivo* experiment with simulation of local irradiation.

The results of the presented work indicate the importance of a comprehensive study of the irradiation effects from different sources in non-target healthy cells, combining *ex vivo* and *in vivo* research. This approach and the developed research design make it possible to correctly assess the effects of local fractionated radiation exposure, which is one of the difficult cases of the irradiation scenario and the consequences of which depend on many factors, such as the source and volume of the irradiated body fraction. All this will contribute to the improvement of the system of biological support of cancer patients during radiation treatment.

**Key words:** chromosome aberrations, gamma-therapy, megavolt radiation therapy on the linear accelerator, oncogynecological patients, lung cancer patients, head and neck cancer patients.